

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Häufigkeit	2
2.2 Erkrankungen	3
2.3 Therapiemodalitäten.....	4
2.4 Pharmakologische Besonderheiten	4
2.4.1 Verteilungsvolumen, Metabolisierung, Exkretion	4
2.4.2 Placentagängigkeit	4
2.4.3 Dosisanpassung von antineoplastischen Wirkstoffen bei Schwangeren	5
6 Therapie	5
6.1 Tumorentitäten	5
6.1.1 Akute Leukämie	5
6.1.1.1 Akute myeloische Leukämie (außer akuter Promyelozytenleukämie).....	6
6.1.1.2 Akute Promyelozytenleukämie (AML M3/M3v)	6
6.1.1.3 Akute lymphatische Leukämie	7
6.1.2 Chronische myeloische Leukämie.....	7
6.1.3 Gliome	8
6.1.4 Kolorektale Karzinome	8
6.1.5 Lungenkarzinome	9
6.1.6 Maligne Lymphome.....	9
6.1.6.1 Non-Hodgkin-Lymphome.....	9
6.1.6.2 Hodgkin-Lymphome	10
6.1.7 Mammakarzinome	10
6.1.8 Melanom	11
6.1.9 Maligne Ovarialtumoren	11
6.1.10 Sarkome.....	12
6.1.11 Zervixkarzinom	12
6.1.12 Andere solide Tumoren	13
6.2 Medikamentöse Supportivtherapie in der Schwangerschaft	13
6.3 Sonstige nichtmedikamentöse Supportivmaßnahmen.....	13
6.3.1 Fertilitätsprotektion	13
6.4 Neonatologische Ergebnisse bei Patientinnen und Neugeborenen	14
7 Register	14
9 Literatur / Referenzen	14
15 Anschriften der Experten	19
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	20

Medikamentöse Tumortherapie bei Schwangeren

Stand: Juli 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Georg Maschmeyer, Ralf Dittrich, Tanja Fehm, Inken Hilgendorf, Sibylle Loibl

1 Zusammenfassung

- Entscheidend für das therapeutische Procedere ist das Stadium der Schwangerschaft und die enge Zusammenarbeit in einem multidisziplinären Team. Wichtig ist ganz besonders bei schwangeren Tumorpatientinnen die Nutzen-Risiko-Analyse.
- Im ersten Trimenon ist als Folge systemischer Tumortherapie eine erhöhte Rate nachfolgender Fehlbildungen und Fehlgeburten zu erwarten, so dass von einer systemischen Tumortherapie abzuraten ist.
- Nach medikamentöser Tumortherapie im zweiten Trimenon ist eine so gering erhöhte Rate von Fehlgeburten, Wachstumsverzögerungen, geistiger und körperlicher Minderentwicklung dokumentiert, dass hier bei gegebener Indikation eine systemische Tumortherapie möglich ist.
- Bei systemischer Tumortherapie im dritten Trimenon ist ein weitgehend vergleichbares Ergebnis mit normalem Schwangerschafts- und Entwicklungsverlauf zu erwarten; wenn es hier zu einer Frühgeburt kommen sollte, ergeben sich daraus die entsprechenden Probleme wie bei Schwangerschaften ohne maligne Erkrankung.
- Die systemisch verabreichten Tumortherapeutika werden nach Standard dosiert.
- Einige Substanzen wie Tyrosinkinaseinhibitoren, (V)EGF-Antikörper, antihormonelle Substanzen oder Immuncheckpointinhibitoren sind im gesamten Schwangerschaftsverlauf kontraindiziert. Dies wird in den jeweiligen speziellen Abschnitten dargestellt.
- Auch die in der Supportivtherapie eingesetzten Substanzen sind ganz überwiegend im 2. und 3. Trimenon ohne erwartbare Spätfolgen für die Neugeborenen einsetzbar.
- Empfohlen wird möglichst ein Intervall von 3 Wochen zwischen Chemotherapie und Entbindung, sofern durch die Chemotherapie eine gravierende Myelosuppression verursacht wird.
- Angestrebt wird eine normale Entbindung; von frühzeitiger Geburtseinleitung und Schnittentbindung (außer beim Zervixkarzinom) wird abgeraten.
- In der Regel ist bei Einhaltung der Therapieempfehlungen eine normale Entwicklung und Spätentwicklung der Kinder zu erwarten.
- Einbringen der Patientinnendaten in die etablierten Register.

2 Grundlagen

2.1 Häufigkeit

Nach derzeit vorliegenden Registerdaten, insbesondere vom „International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy“ (INCIP) treten 1-2 Fälle von Krebserkrankungen pro 1.000 Schwangerschaften auf [16, 26]. Ein Bericht aus Dänemark umfasst 2426 Fälle aus den Jahren 1977-2006,

wobei ein signifikanter Anstieg von 1977-1986 zu 1997-2006 zu beobachten war [31]. Aus Norwegen liegt ein Bericht über 516 Fälle von Schwangerschaften unter 42.511 Frauen mit Krebserkrankungen aus den Jahren 1967-2002 vor. Auch hier wurde eine Zunahme der jährlichen Inzidenz beschrieben [72]. Australische Registerdaten von 1798 Fällen aus den Jahren 1994-2007 beschreiben einen Anstieg der jährlichen Inzidenz von 1,12 auf 1,91 pro 1.000 Schwangerschaften [48]. Die Zunahme der Fallzahlen wird begründet mit dem zunehmenden Durchschnittsalter schwangerer Frauen.

2.2 Erkrankungen

Aus den Jahren 2012-2018 liegen Berichte vom „International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy“ (INCIP) vor, welche die Epidemiologie von Erstdiagnosen maligner Erkrankungen bei Schwangeren darstellen [6, 16, 27, 72].

Die Art der malignen Erkrankungen mit Erstdiagnose in der Schwangerschaft bei 1170 Frauen aus den Jahren 1996-2016 wurde wie folgt angegeben, siehe [Tabelle 1](#):

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von Erstdiagnosen maligner Erkrankungen in der Schwangerschaft [27]

Maligne Erkrankung	Relative Häufigkeit (%)
Mammakarzinom	39
Zervixkarzinom	13
Lymphome	10
Ovarialkarzinom	6
Leukämien	6
Melanom	4
GI-Tumoren	4
Schilddrüse	3
Hirntumore	2
Andere	12

Diese malignen Erkrankungen wurden auch nach dem Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose in der Schwangerschaft aufgeschlüsselt, siehe [Tabelle 2](#):

Tabelle 2: Krankheitsstadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Schwangerschaft [27]:

Stadium	I	II	III	IV	Unbekannt
Mammakarzinom	15-20%	50%	20%	5-10%	3-5%
Zervixkarzinom	80%	10%	3%	4%	3%
Lymphom	15%	50%	10%	10-12%	3-4%
Ovarialkarzinom	75%	5%	7%	3%	10%
Gastrointestinaler Tumor	3%	17%	20-25%	55%	2%
Melanom	45%	10-15%	20-25%	5%	3%
Schilddrüsenkarzinom	90-95%	3%	5%	-	-
Andere	25-30%	5-6%	10-15%	30-35%	15%

2.3 Therapiemodalitäten

Einen Überblick über die Art der Krebsbehandlung bei 1170 Schwangeren gibt die Arbeit der INCIP aus 2018, siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Therapiemodalitäten bei 1170 Schwangeren mit malignen Erkrankungen [27]

	n	Keine Behandlung	Operation	Chemo-therapie	Strahlen-therapie	Zielgerichtete oder anti-hormonelle Therapie	Andere
Mammakarzinom	462	116 (25%)	225 (49%)	248 (54%)	12 (3%)	7 (2%)	-
Zervixkarzinom	147	83 (56%)	32 (22%)	66 (58%)	2 (1%)	-	-
Lymphom	113	41 (36%)	8 (7%)	66 (58%)	4 (4%)	18 (16%)	-
Ovarialkarzinom	88	23 (26%)	64 (73%)	21 (24%)	-	-	-
Leukämie	68	22 (32%)	-	23 (34%)	1 (1%)	7 (10%)	15 (22%)
Gastrointestinaler Tumor	49	19 (39%)	21 (43%)	16 (33%)	-	-	-
Melanom	46	12 (26%)	33 (72%)	-	2 (4%)	-	-
Schilddrüsen-karzinom	37	7 (19%)	30 (81%)	-	1 (3%)	-	-
Hirntumor	21	11 (52%)	10 (48%)	1 (5%)	1 (5%)	-	-
Andere	139	57 (41%)	31 (22%)	17 (12%)	6 (4%)	1 (1%)	37 (27%)
Gesamt	1170	391 (33%)	454 (39%)	429 (37%)	29 (2%)	33 (3%)	51 (4%)

2.4 Pharmakologische Besonderheiten

Pharmakologische Daten zu den Besonderheiten bei der medikamentösen Tumorthherapie bei Schwangeren sind naturgemäß nur spärlich verfügbar. Die Zulassungen von Chemotherapeutika, Immuntherapeutika und molekular zielgerichteten Wirkstoffen zur antineoplastischen Therapie schließen die Anwendung bei Schwangeren aus, so dass auch keine systematischen Untersuchungen zu diesem Thema erfolgen. Eine Übersicht findet sich bei Cardonick & Iacobucci, 2004 [20].

2.4.1 Verteilungsvolumen, Metabolisierung, Exkretion

In der 6.-34. Schwangerschaftswoche findet eine Volumenexpansion von 3-4 Litern statt. Das Plasmavolumen nimmt um 1200 ml, das Erythrozyten-Gesamtvolumen um 300 ml, die Placenta und der Fötalkreislauf benötigen zusätzlich 2000 ml oder mehr. Durch den Verdünnungseffekt sinkt die Albuminkonzentration im Blut [33]. Eine weitere Konsequenz ist eine erhöhte renale Clearance [51]. Die Aktivierung relevanter Enzyme des Cytochrom p450-Systems (CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2A6) und der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) resultiert in einer rascheren hepatischen Metabolisierung, beispielsweise von Taxanen und Anthrazyklinen [15].

2.4.2 Placentagängigkeit

Die meisten Chemotherapeutika sind placentagängig. Nachgewiesen ist dies für Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel (nur minimal), 5-FU, Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan/SN38 (Metabolit), Vinblastin, Cisplatin, Ka und Cytarabin [14, 60, 69]. Der Übertritt in den Fötalkreislauf muss von der Placentagängigkeit unterschieden werden. Aus spärlichen Untersuchungsergebnissen bei Menschen sowie einigen Daten, die bei Affen, Kanin-

chen, Ratten und Mäusen erhoben wurden, lassen sich folgende Angaben ableiten, siehe [Tabelle 4](#):

Tabelle 4: Placentagängigkeit von Chemotherapeutika [1, 60]

Stoffklasse	Wirkstoff	Konzentration im fötalen im Vergleich zum maternalen Kreislauf (%)
Anthrazykline	Doxorubicin	7,5
	Epirubicin	4,0
Taxane	Docetaxel	0
	Paclitaxel	1,5
Alkylanzien	Cyclophosphamid	25,1
Antimetabolite	Cytarabin	56,7
	5-Fluorouracil	28,7
Vinca-Alkaloide	Vinblastin	18,5
Platinderivate	Cisplatin	31-65
	Carboplatin	57,5
Monoklonale Antikörper	Trastuzumab	85
	Pertuzumab	30-40
	Bevacizumab	2-9
	Rituximab	150-328
Tyrosinkinaseinhibitoren	Gefitinib	20
	Erlotinib	25
	Imatinib	31
	Nilotinib	32

2.4.3 Dosisanpassung von antineoplastischen Wirkstoffen bei Schwangeren

Trotz der relevanten pharmakologischen und pharmakokinetischen Besonderheiten bei Schwangeren werden für die medikamentöse Tumorthherapie keine grundsätzlichen Änderungen von Dosierungen gegenüber dem Einsatz bei Nichtschwangeren empfohlen. Es erfolgt eine Chemotherapie-dosierung nach dem aktuellen Körpergewicht, und die Area Under the Curve (AUC) für die Dosierung von Carboplatin ist unverändert gegenüber nicht-schwangeren Patientinnen [16].

6 Therapie

6.1 Tumorentitäten

6.1.1 Akute Leukämie

Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Kurzatmigkeit sowie Blutbildveränderungen i. S. einer milden Anämie oder Thrombopenie können sowohl schwangerschaftsassoziert als auch in der Frühphase einer akuten Leukämie auftreten. Dies birgt das Risiko einer verzögerten Diagnose und bedarf deshalb der besonderen klinischen Aufmerksamkeit, zumal jegliche Verzögerungen

zung der Induktionschemotherapie mit einer Reduktion der Rate an kompletten Remissionen einhergeht [78].

6.1.1.1 Akute myeloische Leukämie (außer akuter Promyelozytenleukämie)

Die AML macht Zweidrittel der akuten Leukämien während der Schwangerschaft aus [78]. Neben einigen Berichten aus Einzelzentren mit jeweils geringer Patientinnenzahl liegen zwei Literaturübersichten vor, die Daten zur AML bei Schwangeren aus den Jahren 1955-2013 [44] bzw. 1969-2014 [23] zusammengetragen haben.

Bei 138 Fällen aus den Jahren 1955-2013 wurde in der Regel (zu 58%) therapeutisch eine Standardkombination aus Anthrazyklin und Cytarabin eingesetzt. Die Rate kompletter Remissionen wurde mit 91% angegeben. Das Langzeitüberleben der Mütter lag bei 30%, wobei eine niedrige Rate risikoadaptierter Konsolidierungstherapien und allogener Stammzelltransplantationen bei den betroffenen Patientinnen vermerkt wurde. Die Rate der

Lebendgeburten betrug 87%, dabei wurden in 16% Komplikationen dokumentiert. Die AML-Standardtherapie während Schwangerschaft wurde als sicher und effektiv bewertet, die frühzeitige Vorstellung von Patientinnen mit Hochrisiko-AML zur allogenen Stammzelltransplantation empfohlen [44].

Bei 85 Fällen von AML bei Schwangeren aus den Jahren 1969-2014 wurden die Ergebnisse nach dem Chemotherapie-Beginn im 1. Trimenon (n = 8), 2. Trimenon (n = 61) oder 3. Trimenon (n = 14) aufgeschlüsselt. Die CR-Raten lagen bei 100%, 81% und 67% im 1., 2. und 3. Trimenon. Zum Absterben der Föten und Spontanabort kam es in 37,5% vs 9,7% vs 0%. Bemerkenswert waren die Raten von Mißbildungen oder Tod nach Cytarabin + Daunorubicin von 8,5%/6,4%, gegenüber 28,6%/12,5% nach Einsatz von Cytarabin + Idarubicin [23]. Im Gegensatz zu Daunorubicin ist Idarubicin lipophiler, besitzt eine längere Halbwertszeit, eine bessere Placentagängigkeit und eine höhere Affinität zur DNA, so dass Daunorubicin in der Schwangerschaft aufgrund der größeren Erfahrungen und geringeren fötalen Toxizität als Anthrazyklin der Wahl angesehen wird [58].

Die Therapie einer AML in der Schwangerschaft ist unverzüglich einzuleiten. Da im ersten Trimenon ein erfolgreicher Schwangerschaftsverlauf unwahrscheinlich erscheint, sollten die Gründe für bzw. gegen einen Schwangerschaftsabbruch mit der Patientin diskutiert werden [4]. Ab dem 2. Trimenon wird eine Standardtherapie mit Daunorubicin und Cytarabin empfohlen [4]. Sofern die AML-Diagnose ab der 32. Schwangerschaftswoche gestellt wurde, sollte vor Therapieeinleitung die Entbindung angestrebt werden, um einerseits das Risiko einer chemotherapieinduzierten Panzytopenie mit höherem Infektions- und Blutungsrisiko während der Entbindungsphase zu umgehen [4] und andererseits die Exposition des Fötus gegenüber Chemotherapeutika zu minimieren.

6.1.1.2 Akute Promyelozytenleukämie (AML M3/M3v)

Auch bei Diagnose der APL in der Schwangerschaft bestehen Heilungschancen für die Patientin. ATRA und ATO haben ein hohes teratogenes Potential. Optionen im ersten Trimenon sind ein Schwangerschaftsabbruch (cave Blutungskomplikationen) oder eine Mono-Chemotherapie mit Daunorubicin. Nach einem Schwangerschaftsabbruch kann die Standardtherapie mit ATRA plus Chemotherapie unverzüglich begonnen werden.

Im zweiten und dritten Trimenon bestehen keine Kontraindikationen gegen eine kombinierte Behandlung mit ATRA und Anthrazyklinen. Eine Zusammenfassung der publizierten Fälle bei der Gesamtheit von AML-Patientinnen zeigt kein erhöhtes mütterliches Risiko und kein erhöhtes Risiko für Mißbildungen beim Kind. Allerdings ist die Rate von Aborten, von Frühgeburten und

von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht. Da diese Komplikationen mit der Chemotherapie assoziiert sind, kann bei Schwangeren mit APL in niedrigem oder intermediärem Risiko die Zeit bis nach der Geburt durch eine Monotherapie mit ATRA überbrückt werden. Bei Patientinnen der Hochrisiko-Gruppe ist eine Kombinationstherapie von ATRA und Anthrazyklinen (vorzugsweise Daunorubicin) trotz der damit verbundenen Risiken indiziert [63]. Die aktuelle Leitlinie des European LeukemiaNet [71] gibt die gleichen Empfehlungen.

Ein systemischer Literatur-Review [70] zu Schwangeren mit APL zeigt für 92 Patientinnen unter Remissionsinduktionstherapie mit ATRA (32%) oder ATRA + Chemotherapie (43%) eine Rate kompletter Remissionen von 89%. Bei 12 von 16 Neugeborenen mit neonatalen Komplikationen lag ein respiratorisches Distress-Syndrom vor. Die ELN-Leitlinie [71] empfiehlt diesbezüglich bei Geburten vor der 36. Schwangerschaftswoche die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden, vorzugsweise Prednisolon oder Methylprednisolon.

6.1.1.3 Akute lymphatische Leukämie

Aufgrund des selteneren Auftretens einer ALL im Vergleich zur AML sind die Therapieerfahrungen während der Schwangerschaft begrenzt. Die in der Regel als Bestandteil der ALL-Therapie eingesetzte Applikation von Methotrexat ist aufgrund des hohen Risikos eines Aminopterin-Syndroms kontraindiziert [45, 58]. Eine prospektive Studie zeigte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht schwangeren ALL-Patientinnen ein häufigeres Auftreten einer T-ALL bei Schwangeren (53,3% vs. 26,6%, $p = 0,034$) und zudem initial höhere Leukozytenwerte ($38,0$ vs. $9,6 \times 10^9$ /l, $p = 0,01$) [76]. In dieser Studie wird über insgesamt 15 schwangere Patientinnen und mit 12 Lebendgeburten ohne nachfolgende Beeinträchtigung der kindlichen Entwicklung berichtet. Drei Patientinnen unterzogen sich im ersten Trimenon einem Schwangerschaftsabbruch und bei drei weiteren Patientinnen wurde nach Applikation der Vorphase im letzten Trimenon die Geburt eingeleitet und 3-4 Tage später die Induktionstherapie begonnen. Zudem erhielten neun Patientinnen eine Vorphase und Induktionstherapie, fünf zusätzlich die Induktion II und eine Patientin zudem zwei Konsolidierungen. In dieser Studie hatte die Schwangerschaft keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate [76].

6.1.2 Chronische myeloische Leukämie

Die CML macht einen Anteil von 10% unter den Leukämien in der Schwangerschaft aus. Während der Schwangerschaft ist aufgrund des teratogenen Risikos und einer Inzidenz von über 10% für schwerwiegende Ereignisse der Einsatz von TKI kontraindiziert [1]. Bei männlichen Patienten mit Kinderwunsch sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien diskutiert werden [64]. Für CML-Patientinnen mit Kinderwunsch sind individuelle Maßnahmen erforderlich, um die Möglichkeit der Remissionserhaltung während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI zu ermöglichen. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL1-Transkript-Spiegel $< 0,01\%$ zu empfehlen. In Fällen mit einem BCR-ABL1-Transkript-Spiegel von 0,01–0,1% sollte die Therapie zunächst intensiviert werden, um diesen Grenzwert zu unterschreiten. So ist bei Patientinnen unter Imatinib-Therapie, die eine Schwangerschaft in einer Therapiepause bei stabiler molekularer Remission anstreben, ein Wechsel auf einen Zweitgenerations-TKI zu erwägen, um eine tiefere und länger anhaltende molekulare Remission zu ermöglichen [43]. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. Geht in der Therapiepause bei einer Schwangeren die molekulare Remission verloren, sollte die Zeit bis zur Entbindung ohne TKI-Wiederaufnahme überbrückt werden, nötigenfalls mit Interferon-alpha. Der Einsatz von PEG-IFN wird kontrovers diskutiert und sollte wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden. Gegebenenfalls ist bei deutlicher Leukozytose im Einzelfall eine überbrückende Zytoreduktion mit Leukapheresen möglich. Da für Imatinib und Nilotinib nur eine minimale Pla-

centagängigkeit nachgewiesen wurde, kann in ausgewählten Einzelfällen unter sehr strenger Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Analyse der Einsatz dieser Substanzen nach der 16. Schwangerschaftswoche erwogen werden [1] Dasatinib sollte aufgrund der Placentagängigkeit und des hohen teratogenen Risikos grundsätzlich nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Der Einsatz von Bosutinib und neueren TKI ist ebenfalls kontraindiziert. Aktuelle Daten zum Outcome einer TKI-Exposition während der Schwangerschaft wurden aktuell zusammengestellt [22].

6.1.3 Gliome

Es existieren nur wenige Berichte über Schwangere mit primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen in der Literatur. Verlässliche epidemiologische Daten fehlen. Unter 27 dokumentierten Fällen im INCIP-Register wurden 13 im 2. und 12 im 3. Trimenon diagnostiziert. Therapeutisch kamen neurochirurgische Eingriffe (n = 8), Bestrahlung (n = 7), und Chemotherapie (n = 3) zum Einsatz. Alle 21 geborenen Kinder wurden als gesund ohne erkennbare Schädigung beschrieben, auch bei einer Nachbeobachtung von bis zu 25 Jahren [74]. Fallserien aus Einzelzentren [76] wie auch eine systematische Literaturübersicht [73] weisen darauf hin, dass eine Schwangerschaft einen ungünstigeren klinischen Verlauf von Gliomen bewirken kann, ohne dass dies jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat [73]. Evidenzbasierte Leitlinien zum klinischen Procedere bei Schwangeren mit primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen sind nicht vorhanden.

Für Schwangere im zweiten und dritten Trimenon ergibt sich aus der derzeitigen Datenlage die Empfehlung, die gleichen Standardprotokolle wie bei Nicht-Schwangeren einzusetzen.

6.1.4 Kolorektale Karzinome

Entsprechend der Altersverteilung von Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen sind nur wenige gut dokumentierte Fälle in der Literatur verfügbar. Eine Literaturrecherche von 2017 ergab 119 Fallberichte (53% Colon, 44% Rektum, 3% multipel) mit Manifestation im 2. und 3. Trimenon von 88%. Bei 82 Patientinnen, deren Therapie beschrieben war, erhielten knapp 10% eine Chemotherapie während der Schwangerschaft [67]. Aus dem INCIP-Register wurden 41 gut dokumentierte Fälle, davon 27 Kolon- und 14 Rektumkarzinome, publiziert [47]. Fortgeschrittene Stadien wurden bei 73% der Patientinnen gefunden. Ein operativer Eingriff erfolgte bei 51%, eine Chemotherapie bei 29% der Schwangeren. Eine Geburt gesunder Kinder wurde bei 33 der 41 Patientinnen (80,5%) erreicht, dabei erfolgte in 21 Fällen eine Schnittentbindung. Nach diesen Registerdaten und einem Einzelzentrumsbericht [40] wurde in der Prognose schwangerer Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen kein signifikanter Unterschied gegenüber nicht-Schwangeren festgestellt.

Zur Auswahl der antineoplastischen Substanzen bzw. Therapieprotokolle, die zur medikamentösen Therapie von Schwangeren mit kolorektalen Karzinomen geeignet sind, liegen keine belastbaren Daten vor. Fluoropyrimidine wie 5-FU und Capecitabin sowie Irinotecan und Oxaliplatin, überwiegend in den Standardprotokollen FOLFOX und FOLFIRI verabreicht, scheinen im zweiten und dritten Trimenon in üblicher Weise eingesetzt werden zu können, ohne dass bei den Neugeborenen spezielle Toxizitäten gefunden werden [69]. EGFR-Antikörper wie Cetuximab und Panitumumab sowie gegen VEGF(R) gerichtete Substanzen wie Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab sind ebenso wie Multikinase-Inhibitoren, die auch gegen VEGFR gerichtet sind (z.B. Regorafenib), kontraindiziert.

6.1.5 Lungenkarzinome

Die größte bislang publizierte Sammlung aller in der Literatur und in einer Einzelinstitution dokumentierten Fälle von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen bei Schwangeren umfasst 77 Patientinnen [75]. Es wird geschätzt, dass 85% aller Lungenkarzinome bei Schwangeren nicht-kleinzellig sind [59]. Aus dem INCIP-Register wurden 2013 lediglich 9 Fälle von Lungenkarzinomen berichtet, die alle in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden [18]. Das Risiko einer Metastasierung in die Placenta bzw. den Feten wird mit bis zu 26% von 44 ausgewerteten Fällen angegeben [12].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu Schwangeren mit Lungenkarzinomen liegen nicht vor. Kurativ intendierte primäre Resektionen sind angesichts der in der Regel fortgeschrittenen Erkrankungsstadien wenig aussichtsreich. Eine Chemotherapie unter Verwendung von Carboplatin und Paclitaxel ist ab Beginn des 2. Trimenons gerechtfertigt, siehe Kapitel 6.1.6.1. Da bei schwangeren Frauen mit NSCLC eine überdurchschnittlich hohe Rate molekularer Aberrationen wie ALK-Rearrangements und aktivierende EGFR-Mutationen zu erwarten ist [25], liegt der Einsatz molekular zielgerichteter Tumorthapien nahe. Hierzu liegen ebenso wie zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Einzelfallberichte vor [17], aus denen sich die Berechtigung zur individuellen Therapieentscheidung ableiten lässt. Belastbare Studiendaten liegen hierzu nicht vor.

6.1.6 Maligne Lymphome

Maligne Lymphome stellen die vierthäufigste Krebsdiagnose in der Schwangerschaft dar. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) machen einen Anteil von 5% bzw. 6% unter allen schwangerschaftsbezogenen Krebserkrankungen aus [30].

6.1.6.1 Non-Hodgkin-Lymphome

Aus dem INCIP-Register wurden 2021 die bisher umfangreichsten Daten zu NHL bei Schwangeren publiziert [56]. Von insgesamt 80 Patientinnen hatten 57 ein diffus-großzelliges NHL. Bei einer Patientin wurde die Schwangerschaft beendet, 46 Frauen erhielten eine systemische Lymphomtherapie (in der Regel R-CHOP). Alle 46 Patientinnen mit sowie alle 10 Patientinnen ohne systemische Lymphomtherapie während der Schwangerschaft hatten eine Lebendgeburt. Bei einem der Kinder, das intrauterin einer Chemotherapie ausgesetzt war, wurde ein Mißbildung gefunden. Auch unter den 23 Frauen mit anderen NHL, von denen 20 ihre Schwangerschaft austrugen, hatten 19 eine Lebendgeburt. Das über mehr als 10 Jahre nachverfolgte Behandlungsergebnis bei den Patientinnen mit NHL, die während ihrer Schwangerschaft eine systemische Lymphomtherapie erhielten, war mit dem nicht-schwangerer Patientinnen vergleichbar. Als Schlußfolgerung wurde festgestellt, dass Schwangere mit NHL grundsätzlich in gleicher Weise wie Nichtschwangere behandelt werden sollten [56]. Dies wurde in einer Konsensusleitlinie auch als Empfehlung publiziert [52].

Als Besonderheit wurde darauf hingewiesen, dass auf Grund einer geringen Placentagängigkeit und einer ausgeprägten placentaren Metabolisierung in Falle der Notwendigkeit einer Glukokortikoidtherapie Prednisolon und Methyprednisolon vor den anderen Glukortikoiden den Vorzug erhalten sollten. Eine Übersicht zum Einsatz neuer Substanzen in der Lymphomtherapie [54] zeigt, dass lediglich für die Applikation von Rituximab im 2. und 3. Trimenon Daten vorliegen, die den Einsatz rechtfertigen können. Engmaschige Blutbildkontrollen beim Neugeborenen sind nach der Therapie mit Rituximab bis zum 6. Lebensmonat zu berücksichtigen. Die 2022 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie zu diffusen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen (DLBCL) enthält spezifische Empfehlungen für die Therapie schwangerer Patientinnen mit DLBCL (Auszug) [65]:

- Bei Auftreten eines aggressiven Lymphoms im ersten Trimenon wird ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen, da eine in der Phase der Organogenese durchgeführte Chemotherapie ein hohes Risiko für Missbildungen mit sich bringt. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Risiko gering.
- Als Standardtherapieschema eignet sich das R-CHOP-Protokoll. Antimetabolite (z.B. MTX) dürfen wegen des Risikos fetaler ZNS-Schäden nicht verwendet werden.
- Bei Auftreten des Lymphoms in der Spätschwangerschaft und wenig aggressivem Verlauf kann die Behandlung auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden.

6.1.6.2 Hodgkin-Lymphome

Bei 24 Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom, die während der Schwangerschaft mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden (in der Regel ABVD), wurde der Ausgang der Schwangerschaft in 20 Fällen dokumentiert. Hier fanden sich 2 vorzeitige Geburten. Allerdings hatten auch 2 von 11 Patientinnen, die während der Schwangerschaft keine Lymphomtherapie erhielten, eine vorzeitige Geburt [34].

Während der Einsatz von ABVD zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms im ersten Trimenon kontrovers diskutiert wird, kann deren Verwendung im 2. und 3. Trimenon als angemessene und sichere Therapieoption betrachtet werden [36]. Dementsprechend ist ABVD das am häufigsten eingesetzte Regime zur Hodgkin-Therapie während der Schwangerschaft [30]. Zum Einsatz von Nivolumab während der Schwangerschaft liegt lediglich ein Fallbericht in der Rezidiv-situation eines therapierefraktären M. Hodgkin mit nachfolgendem Engraftmentsyndrom vor. Die Konzentration von Nivolumab im Blut der Mutter war höher als im Nabelschnurblut und konnte in der Placenta nicht nachgewiesen werden konnte [35]. Der Einsatz von Brentuximab vedotin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

6.1.7 Mammakarzinome

Mammakarzinome machen 39% aller Malignome bei schwangeren Frauen aus, siehe Kapitel 2.2. Entsprechend umfangreich ist die heute verfügbare Fachliteratur, die im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen bei Schwangeren detaillierte Daten über Diagnostik und Therapie, differenziert nach operativen, strahlentherapeutischen, chemotherapeutischen, endokrinen und immuntherapeutischen Behandlungsverfahren.

Aus dem INCIP-Register wurde ein Vergleich der Prognose von schwangeren (n = 662) vs. nicht-schwangeren (n = 2081) Patientinnen mit Brustkrebs publiziert, der keinen signifikanten Unterschied im krankheitsfreien (78% vs. 85%) und Gesamtüberleben (90% vs. 94%) nach 3 Jahren zeigt [8]. Diese Registerdaten lassen auch erkennen, dass operative Eingriffe, Chemotherapien und lokale Bestrahlungen in annähernd vergleichbaren Anteilen verabreicht wurden. Sowohl endokrine als auch HER2-gerichtete Therapien sind nach heutigem Kenntnisstand in der Schwangerschaft nicht empfohlen [10, 61].

Während operative Verfahren auch im 1. Trimenon zulässig sind, ggfs. mit einem höheren Fehlgeburtenrisiko verbunden sind, (zur Sentinel-Node-Diagnostik wird nur Technetium empfohlen, aufgrund der beschriebenen allergischen Reaktionen), darf eine systemische Chemotherapie erst ab dem 2. Trimenon (ab SSW 13) verabreicht werden [38, 42]. Anthrazykline (Doxorubicin und Epirubicin, in Kombination mit Cyclophosphamid) und Taxane (Paclitaxel und Docetaxel, aber nicht nab-Paclitaxel) sind, wie auch bei anderen Chemotherapien in der Schwangerschaft (*s.o.*), wie bei Nichtschwangeren indiziert. Carboplatin werden nach der aktuellen AGO-Empfehlung als Einzelfallentscheidung empfohlen [2]. Somit stehen ab dem 2. Trimenon Standardregime wie AC/EC, gefolgt von Paclitaxel, oder der zusätzliche Einsatz von Carboplatin bei triple-negativen Karzinomen, in gleicher Weise wie bei nicht-schwangeren Patientinnen zur Verfü-

gung. Auch die dosisdichte Gabe von AC/EC (q2w), gefolgt von wöchentlichem Paclitaxel, ist bei entsprechender Indikation unter den entsprechenden Supportivmaßnahmen möglich [53], 5-Fluorouracil oder Methotrexat sollen bei Schwangeren nicht eingesetzt werden.

Endokrine Therapien (Tamoxifen, Fulvestrant oder Aromatasehemmer) sollen bei Schwangeren nicht verabreicht werden.

Molekular zielgerichtete Therapien wie PARP-Inhibitoren, CDK4-/6-Inhibitoren, Lapatinib, Neratinib, Tucatinib, PI3Kinase-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren sind ebenso wie monoklonale Antikörper (z.B. Bevacizumab, Trastuzumab, Pertuzumab, PD1-/PD-L1-Inhibitoren oder Sacituzumab govitecan) bei Schwangeren kontraindiziert. Gleiches gilt für selten eingesetzte Substanzen wie Capecitabine, Eribulin oder Vinorelbin, für die keine belastbaren Daten zum Einsatz bei Schwangeren vorliegen.

6.1.8 Melanom

Melanome kommen bei schwangeren Frauen weltweit vergleichsweise häufig vor. So lag die Inzidenz in Australien (New South Wales) im Jahr 2008 bei 52 Fällen auf 100.000 Schwangerschaften [13], liegt jedoch entsprechend der Epidemiologie maligner Melanome in anderen Regionen der Erde weit darunter, beispielsweise bei 3-5/100.000 Schwangerschaften in Europa [68]. Aus dem INCIP-Register liegt ein Bericht über 60 dokumentierte Fälle vor, darunter 14 im Stadium III, 16 im Stadium IV (27% im Rezidiv) [28]. Therapeutisch kommen hauptsächlich lokoregionäre Chirurgie und in Einzelfällen lokale Radiotherapie zum Einsatz, während systemische Therapeutika wie BRAF-/MEK-gerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren auf Grund ihrer unkalkulierbaren Risiken für die Feten trotz vereinzelter positiver Fallberichte in der Regel vermieden werden sollen [9].

Insbesondere lokal begrenzte Melanome haben bei Schwangeren keine signifikant unterschiedliche Prognose, wie aus Fall-Kontroll-Studien mit bis zu 185 dokumentierten Patientinnen hervorgeht [49]. Die chirurgische Fachliteratur enthält konkrete Empfehlungen zum praktischen operativen Vorgehen bei Schwangeren mit Melanomen [24].

Als Besonderheit bei malignen Melanomen wird empfohlen, nach der Entbindung sorgfältig nach Placenta-Metastasen zu suchen, die ebenso wie eine fetale Metastasierung beschrieben worden sind [3, 46].

6.1.9 Maligne Ovarialtumoren

Die Inzidenz maligner Ovarialtumoren bei Schwangeren wird mit einer Größenordnung von 0,2-3,8 auf 100.000 Schwangerschaften angegeben [5]. Von den bei 0,2-2% aller Schwangerschaften auftretenden unklaren Adnextumoren stellen 1-6% eine maligne Neoplasie dar [37].

Eine chemotherapeutische Standardbehandlung mit Carboplatin und Paclitaxel hat sich bei Schwangeren im zweiten und dritten Trimenon als sicher erwiesen [21, 77]. Da VEGF (vascular endothelial growth factor) für die Embryonal- und Fetalentwicklung sowie für die Regulation der Amnionflüssigkeit von zentraler Bedeutung ist, ist der Einsatz des VEGF-Inhibitors Bevacizumab kontraindiziert.

Eine Strahlentherapie maligner Ovarialtumoren ist bei Schwangeren obsolet.

INCIP-Daten weisen darauf hin, dass das Therapieergebnis ähnlich wie bei nicht-schwangeren Patientinnen ist und die Prognose vom Tumorstadium abhängt [37].

Aktuell ergeben sich folgende Empfehlungen:

Operative Eingriffe im Frühstadium eines malignen Ovarialtumors sollten vorzugsweise ab der 16. Schwangerschaftswoche erfolgen. Eine Chemotherapie kann ab dem 2. Trimenon unter Anwendung der gleichen Regimes wie bei Nichtschwangeren verabreicht werden. Sollte eine neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung indiziert sein, kann bei epithelialen Ovarialkarzinomen mit Carboplatin und Paclitaxel bzw. bei nicht-epithelialen Malignomen Cisplatin mit Etoposid und Bleomycin eingesetzt werden [5].

6.1.10 Sarkome

Die bisher größte Datenerhebung umfasst eine retrospektive Analyse von 13 Patientinnen (4 mit Osteo- und 9 mit Weichgewebssarkom), die Anthrazykline und / oder Ifosfamid zur Sarkomtherapie erhalten haben [57]. Im Median wurden 3 Therapiezyklen beginnend ab einem Gestationsalter von 19,5 +/- 4 Wochen verabreicht. Schwangerschaftskomplikationen traten in 10/13 (76,9%) Fällen auf. Eine fetale Wachstumsretardierung wurde in 6/13 (46,2%) der Fälle beschrieben. Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Frühgeburt, die in allen Fällen auftrat, lag bei 30,8 +/- 3,8 Wochen. Die Mehrzahl (66,7%) der Neugeborenen waren intensivpflichtig. Bei 4 Patientinnen kam es zu einem Abort. Diese Patientinnen hatten zuvor eine Therapie mit Doxo- und Idarubicin beginnend ab der 15,5-ten Woche erhalten, während der Therapiebeginn bei allen anderen Patientinnen signifikant später (im Median in der 21,3-ten Wochen) erfolgte. Das mediane erkrankungsfreie Überleben betrug 62 Monate und drei Patientinnen mit Weichgewebssarkom verstarben innerhalb von 4 Monaten nach Diagnosestellung an der Erkrankung.

6.1.11 Zervixkarzinom

In einer Kohortenstudie des INCIP-Registers wurden 132 Schwangere und 256 Nicht-Schwangere mit Zervixkarzinom und vergleichbaren Charakteristika aus den Jahren 1990-2012 analysiert [41]. 14,4% der Schwangeren befanden sich im Stadium IA, 47,0% im Stadium IB1, 18,9% im Stadium IB2 und 19,7% in den Stadien II-IV. Bei 26,5% konnte die Tumorthherapie bis zur Entbindung aufgeschoben werden, 17,4% wurden primär chirurgisch behandelt, 16,7% erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und 12,9% hatten eine vorzeitige Entbindung. Das progressionsfreie Überleben unterschied sich zwischen den Schwangeren und Nicht-Schwangeren nicht. In einer Langzeituntersuchung von 21 schwangeren Frauen mit Zervixkarzinom aus den Jahren 1985-2000 wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82% beschrieben, wiederum ohne signifikanten Unterschied zu vergleichbaren nicht-schwangeren Patientinnen [39].

Eine internationale Konsensuskonferenz hat 2019 differenzierte Behandlungsempfehlungen erarbeitet [5]. Für Schwangere mit Zervixkarzinom in den Stadien IA2-IB3 jenseits der 22. Schwangerschaftswoche, bei denen die Therapie nicht bis zur Entbindung aufgeschoben werden kann, wird eine neoadjuvante Chemotherapie unter Verwendung von Carboplatin und Paclitaxel empfohlen.

Die S3 Leitlinie der AWMF zum Zervixkarzinom 2022 empfiehlt, die Therapie von Schwangeren mit Zervixkarzinom in gleicher Weise wie bei Nicht-Schwangeren zu gestalten, wobei eine neoadjuvante, platinbasierte Chemotherapie ab den 2. Trimenon empfohlen wird [11]. Als Geburtsmethode der Wahl wird in allen vorliegenden Empfehlungen eine Sectio gefordert. Es gibt keine randomisierten Studien bezüglich des mütterlichen Outcomes in Abhängigkeit vom Geburtsmodus. Bei mikroinvasiven Karzinomen zeigen Fallkontrollstudien und retrospektive Analysen prinzipiell keine Prognoseverschlechterung durch einen Spontanpartus. In der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (S3-LL) wird nur dann zu einem Spontanpartus bei mikroinvasiven Karzinomen geraten, wenn zuvor eine in sano Resektion im Rahmen einer Konisation erfolgte. Eine Spontangeburt ist beim Vorliegen eines mikroinvasiven Karzinoms mit R1-Resektion oder ohne Konisation

auf Grund des Blutungsrisikos und der Gefahr einer lymphovaskulären Dissemination nicht zu empfehlen (S3-LL).

6.1.12 Andere solide Tumoren

Zu zahlreichen weiteren soliden Tumorerkrankungen wie Kopf-Hals-Karzinomen, Pankreaskarzinomen, neuroendokrinen Tumoren, Urothelkarzinomen, Nierenzellkarzinomen oder hepatobiliären Karzinomen liegen keine aussagekräftigen Daten zu schwangeren Patientinnen vor.

Eine aus dem INCIP-Register publizierte Sammlung von 13 Schwangeren mit Magenkarzinomen [55] erlaubt keine Ableitung von Handlungsempfehlungen für die onkologische Versorgung dieser Patientinnen.

Schilddrüsenkarzinome stellen zwar 3% der malignen Neoplasien bei Schwangeren dar (s.o.), sie werden jedoch so gut wie ausschließlich nicht-chemotherapeutisch behandelt und haben darunter keine gegenüber nicht-schwangeren Patientinnen veränderte Prognose [62].

6.2 Medikamentöse Supportivtherapie in der Schwangerschaft

Nach den Empfehlungen einer internationalen Konsensuskonferenz unter INCIP-Mitwirkung [52] können zur antiemetischen Therapie sowohl Metoclopramid als auch 5-HT₃-Antagonisten bei Schwangeren unter Chemotherapie sicher eingesetzt werden. Zu Aprepitant sind keine Daten verfügbar, vor seiner Anwendung in der Schwangerschaft wird gewarnt (<https://www.drugs.com/mtm/aprepitant.html>).

Zur Antibiotikatherapie bei Schwangeren unter Chemotherapie sind viele der gängigen Substanzen nach derzeitiger Kenntnis unproblematisch, zu vermeiden sind jedoch Aminoglykoside, Sulfonamide, Trimethoprim, Fluorochinolone, Amoxicillin-Clavulansäure und Tetracycline [4]. Sollte eine systemische antimykotische Therapie erforderlich sein, sollte Amphotericin B-Präparaten der Vorzug gegeben werden, siehe [ONKOPEDIA Invasive Pilzinfektionen - Therapie](#).

Der Einsatz von rekombinantem G-CSF ist bei schwangeren Patientinnen nicht mit ungewöhnlichen Komplikationen verbunden [19].

Niedermolekulare Heparine können prophylaktisch und therapeutisch eingesetzt werden [52].

Bei einer Glukokortikoidtherapie sind Prednisolon und Methylprednisolon zu bevorzugen, siehe Kapitel [6.1.6.1](#).

Bisphosphonate sollen bei Schwangeren nicht eingesetzt werden. Es liegen allerdings Daten aus der Fachliteratur vor, die (nach unwissentlichem Einsatz von Bisphosphonaten in der Schwangerschaft) keine signifikanten Schäden für die Neugeborenen beschreiben [29, 50].

6.3 Sonstige nichtmedikamentöse Supportivmaßnahmen

6.3.1 Fertilitätsprotektion

Bei bestehendem Kinderwunsch sollten Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes bei onkologischen Patientinnen in gleicher Art und Weise wie bei der Diagnose der onkologischen Erkrankung außerhalb des Zeitpunktes einer Schwangerschaft mit der Patientin diskutiert werden. Möglichkeiten sind neben der operativen konservativen Behandlung des Zervixkarzinoms auch die Kryokonservierung von Ovarialgewebe, welches zum Beispiel im Rahmen einer Sectio entnommen werden kann, siehe [AYApedia Fruchtbarkeit und Fertilitätserhalt](#).

6.4 Neonatologische Ergebnisse bei Patientinnen und Neugeborenen

Nach einer Meta-Analyse von 2016 ist eine (nach den in dieser Leitlinie genannten Prämissen durchgeführte) Chemotherapie im 2. oder 3. Trimenon (nach der 14. SSW) nicht mit signifikanten Problemen in der Fetalentwicklung verbunden, so dass eine frühzeitige Beendigung der Schwangerschaft nicht notwendig ist [32]. In einer Langzeit-Nachbeobachtung des INCIP Registers wurden bei 129 Kindern, die nach Chemotherapie der Mutter während der Schwangerschaft geboren wurden, im Vergleich zu einer „matched control“-Gruppe keine Beeinträchtigungen der kognitiven, kardialen oder allgemeinen Entwicklung festgestellt. Betont wird, dass unabhängig vom Vorliegen einer Krebserkrankung oder der Durchführung einer Krebsbehandlung eine Frühgeburt ungünstige Auswirkungen zeigt, so dass bei schwangeren Krebspatientinnen eine normale Austragung der Schwangerschaft anzustreben ist [7].

7 Register

Es wird empfohlen, die Daten zur Behandlung und zum Verlauf von Tumorerkrankungen bei Schwangeren in etablierte Register einzubringen. Für das Mammakarzinom: BCP Register der German Breast Group (www.gbg.de), für alle anderen Karzinome: INCIP Register (www.incipregistration.be)

9 Literatur / Referenzen

1. Abruzzese E, Aureli S, Bondanini F, Ciccarone M, Cortis E, Di Paolo A et al. Chronic myeloid leukemia and pregnancy: when dreams meet reality. State of the art, management and outcome of 41 cases, nilotinib placental transfer. *J Clin Med* 2022;11:1801. DOI:10.3390/jcm11071801
2. AGO-Empfehlungen Brustkrebs – Spezielle Situationen 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/einzeldateien/ago_2022d_15_brustkrebs_spezielle_situationen
3. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179-2186. DOI:10.1200/JCO.2003.12.149
4. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, Marsden PJ, Russell N, Embleton ND et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015;170:487-495. DOI:10.1111/bjh.13554
5. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601-1612. DOI:10.1093/annonc/mdz228
6. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-579. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61092-1
7. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I et al. pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824-1834. DOI:10.1056/NEJMoa1508913
8. Amant F, Nekljudova V, Maggen C, Seither F, Neven P, Cardonick EH et al. Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. *Eur J Cancer* 2022;170:54-63. DOI:10.1016/j.ejca.2022.04.014
9. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open* 2021;6:100262. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100262

10. AWMF S3-Leitlinie Mammakarzinom 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045oll_s3_mammakarzinom_2021-07
11. AWMF-S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2021. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/downloads/leitlinien/zervixkarzinom/version_2/ll_zervixkarzinom_langversion_2.2
12. Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: to treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer* 2010;67:251-256. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.10.006
13. Bannister-Tyrrell M, Roberts CL, Hasovits C, Nippita T, Ford JB. Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:116-122. DOI:10.1111/ajo.12279
14. Benoit L, Mir O, Vialard F, Berveiller P. Cancer during pregnancy: a review of preclinical and clinical transplacental transfer of anticancer agents. *Cancers* 2021;13:1238. DOI:10.3390/cancers13061238
15. Berveiller P, Salleret L, Mir O. Drug selection and dosing in pregnant cancer patients: insights from clinical pharmacokinetics. *Ann Oncol* 2014;25:1869-1870. DOI:10.1093/annonc/mdu376
16. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol* 2017;29:328-334. DOI:10.1097/CCO.0000000000000386
17. Boudy AS, Grausz N, Salleret L, Gligorov J, Thomassin-Naggara I, Touboul C et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2021;161:68-75. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.09.001
18. Boussios S, Han SN, Fruscio R, Halaska MJ, Ottevanger PB, Peccatori FA et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer* 2013;82:499-505. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.09.002
19. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol* 2015;125:197-203. DOI:10.1097/AOG.0000000000000602
20. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291. DOI:10.1016/S1470-2045(04)01466-4
21. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23:3016-3023. DOI:10.1093/annonc/mds170
22. Castillo DR, Park D, Mehta A, Kaur S, Nguyen A, Akhtari M. Outcomes of the pregnancies with chronic myeloid leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era and literature review. *Hematol Rep* 2022;14:45-53. DOI:10.3390/hematolrep14010008
23. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2015;49:48-68. DOI:10.1177/1060028014552516
24. Crisan D, Treiber N, Kull T, Widschwendter P, Adolph O, Schneider LA. Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:585-593. DOI:10.1111/ddg.12996
25. Dagogo-Jack I, Gainor JF, Porter RL, Schultz KR, Solomon BJ, Stevens S et al. Clinicopathologic features of NSCLC diagnosed during pregnancy or the peripartum period in the era of molecular genotyping. *J Thorac Oncol* 2016;11:1522-1528. DOI:10.1016/j.jtho.2016.05.031

26. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, Scarfone G, Buonomo B, Peccatori FA et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: a systematic review of population-based studies. *Cancers* 2020;12:1356. DOI:10.3390/cancers12061356
27. De Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19:337-346. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30059-7
28. De Haan J, Lok CA, de Groot CJ, Crijns MB, Van Calsteren K, Dahl Steffensen K et al. Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma. *Melanoma Res* 2017;27:218-223. DOI:10.1097/CMR.0000000000000327
29. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1146-1148. DOI:10.1016/S1701-2163(16)34026-34029
30. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136:2118-2124. DOI:10.1182/blood.2019000961
31. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122:608-617. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182a057a2
32. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4899. DOI:10.1097/MD.0000000000004899
33. Evans SR, Sarani B, Bhanot P, Feldman E. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg* 2012;49:333-388. DOI:10.1067/j.cpsurg.2012.02.003
34. Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4132-4139. DOI:10.1200/JCO.2013.49.8220
35. Evens AM, Brandt JS, Peer CJ, Yin T, Schaar D, Farooq F et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2022;97:833-838. DOI:10.1002/ajh.26527
36. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol* 2015;169:613-630. DOI:10.1111/bjh.13327
37. Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Verheecke M, Mhallem M, Amant F. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:108-117. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.013
38. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78-83. DOI:10.1007/s00259-009-1217-7
39. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005;16:397-402. DOI:10.1093/annonc/mdi084
40. Grass F, Spindler BA, Naik ND, Thiels CA, Dozois EJ, Larson DW et al. Oncological outcome of peripartum colorectal carcinoma-a single-center experience. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:899-904. DOI:10.1007/s00384-019-03278-2
41. Halaska MJ, Uzan C, Han SN, Fruscio R, Dahl Steffensen K, Van Calster B et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:676-682. DOI:10.1136/ijgc-2018-000103

42. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:551-557. DOI:10.1007/s10549-017-4611-z
43. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34:966-984. DOI:10.1038/s41375-020-0776-2
44. Horowitz NA, Henig I, Henig O, Benyamini N, Vidal L, Avivi I. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2018;59:610-616. DOI:10.1080/10428194.2017.1347651
45. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:187-207. DOI:10.1002/bdra.23003
46. Khazzaka A, Rassy E, Sleiman Z, Boussios S, Pavlidis N. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2022;104:102356. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102356
47. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH, Uzan C, Lok CAR, Fruscio R et al. Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg* 2019;119:166-175. DOI:10.1080/00015458.2018.1493821
48. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012;119:1572-1582. DOI:10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x
49. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:4369-4375. DOI:10.1200/JCO.2004.02.096
50. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428-430. DOI:10.1016/j.bone.2008.11.001
51. Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol* 2001;21:173-189. DOI:10.1053/snep.2001.20937
52. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, Dierickx D, Evens AM, Fumagalli M et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2016;34:501-508. DOI:10.1200/JCO.2015.62.4445
53. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015;1:1145-1153. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.2413
54. Luttwak E, Gurevich-Shapiro A, Azem F, Lishner M, Klieger C, Herishanu Y et al. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: a comprehensive literature review. *Blood Rev* 2021;49:100831. DOI:10.1016/j.blre.2021.100831
55. Maggen C, Lok CA, Cardonick E, van Gerwen M, Ottevanger PB, Boere IA et al. Gastric cancer during pregnancy: A report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:79-88. DOI:10.1111/aogs.13731
56. Maggen C, Dierickx D, Cardonick E, Mhallem Gziri M, Cabrera-Garcia A, Shmakov RG et al. Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *Br J Haematol* 2021;193:52-62. DOI:10.1111/bjh.17103
57. Miller D, Livingston JA, Park Y, Posey K, Godbole S, Skubitz K et al. Pregnancy outcomes related to the treatment of sarcomas with anthracyclines and/or ifosfamide during pregnancy. *Cancer Med* 2022 Mar 28. DOI:10.1002/cam4.4707

58. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014;123:974-984. DOI:10.1182/blood-2013-08-283580
59. Mitrou S, Petrakis D, Fotopoulos G, Zarkavelis G, Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: A narrative review. *J Adv Res* 2016;7:571-574. DOI:10.1016/j.jare.2015.12.004
60. Miyamoto S, Yamada M, Kasai Y, Miyauchi A, Andoh K. Anticancer drugs during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:795-804. DOI:10.1093/jjco/hyw073
61. NCCN Guideline Breast Cancer 4.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast
62. Nobre GM, Tramontin MY, Treistman N, Alves PA Jr, Andrade FA, Bulzico DA et al. Pregnancy has no significant impact on the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2021;65:768-777. DOI:10.20945/2359-3997000000413
63. Onkopedia-Leitlinie Akute Promyelozytenleukämie 2020. https://www.onkopedia.com/resolve-link?uid=8ce10dd5d2f745e082cd7292919bbb1d&path=onkopedia%2Fde%2Fonkopedia%2Fguidelines%2Fakute-promyelozyten-leukaemie-apl&document_type=guideline&language=de&guideline_topics=3&area=onkopedia
64. Onkopedia-Leitlinie Chronische myeloische Leukämie 2020. https://www.onkopedia.com/resolve-link?uid=9ce0db45fd434d3db9f464a014c5ae70&path=onkopedia%2Fde%2Fonkopedia%2Fguidelines%2Fchronische-myeloische-leukaemie-cml&document_type=guideline&language=de&guideline_topics=11&area=onkopedia
65. Onkopedia-Leitlinie Diffuses großzelliges B-NHL 2021. https://www.onkopedia.com/resolve-link?uid=76249b78054141ce8fa2a1d3d3683976&path=onkopedia%2Fde%2Fonkopedia%2Fguidelines%2Fdiffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom&document_type=guideline&language=de&guideline_topics=14&area=onkopedia
66. Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Gavrilina OA, Sokolov AN, Kokhno AV et al. The outcome of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia presenting during pregnancy and treated on the Russian prospective multicenter trial RALL-2009. *Leuk Res* 2021;104:106536. DOI:10.1016/j.leukres.2021.106536
67. Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, Baird DL, Nikolaou S, Warren O et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:743-753. DOI:10.1097/MEG.0000000000000863
68. Ribero S, Longo C, Dika E, Fortes C, Pasquali S, Nagore E et al. Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:65-69. DOI:10.1111/jdv.13722
69. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The treatment of colorectal cancer during pregnancy: cytotoxic chemotherapy and targeted therapy challenges. *Oncologist* 2016;21:563-570. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0362
70. Santolaria A, Perales A, Montesinos P, Sanz MA. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic review of the literature. *Cancers* 2020;12:968. DOI:10.3390/cancers12040968
71. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-1643. DOI:10.1182/blood-2019-01-894980
72. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4110

73. Verheecke M, Halaska MJ, Lok CA, Ottevanger PB, Fruscio R, Dahl-Steffensen K et al. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: report on 27 cases and review of literature. Eur J Cancer 2014;50:1462-1471. DOI:10.1016/j.ejca.2014.02.018
74. van Westrhenen A, Senders JT, Martin E, DiRisio AC, Broekman MLD. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. J Neurooncol 2018;139:1-11. DOI:10.1007/s11060-018-2851-3
75. Yang L, He YT, Kang J, Zheng MY, Chen ZH, Yan HH et al. Clinical features and intervention timing in patients with pregnancy-associated non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis 2021;13:4125-4136. DOI:10.21037/jtd-21-234
76. Yust-Katz S, de Groot JF, Liu D, Wu J, Yuan Y, Anderson MD et al. Pregnancy and glial brain tumors. NeuroOncol 2014;16:1289-1294. DOI:10.1093/neuonc/nou019
77. Zheng X, Zhu Y, Zhao Y, Feng S, Zheng C. Taxanes in combination with platinum derivatives for the treatment of ovarian cancer during pregnancy: A literature review. Int J Clin Pharmacol Ther 2017;55:753-760. DOI:10.5414/CP202995
78. Zhu D, Tang D, Chai X, Zhang G, Wang Y. Acute leukemia in pregnancy: a single institutional experience with 21 cases at 10 years and a review of the literature. Ann Med 2021;53:567-575. DOI:10.1080/07853890.2021

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Alexanderplatz 1
10178 Berlin
maschmeyer@dgho.de

Prof. Dr. Ralf Dittrich

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstraße 21/23
91054 Erlangen
Ralf.Dittrich@uk-erlangen.de

Prof. Dr. Tanja Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf
Frauenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tanja.Fehm@med.uni-duesseldorf.de

apl. Prof. Dr. med. Inken Hilgendorf

Universitätsklinikum Jena
KIM II
Abt. für Hämatologie und Internistische Onkologie
Am Klinikum 1
07747 Jena
inken.hilgendorf@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

German Breast Group und
J. W. Goethe Universität Frankfurt/Main
GBG Forschungs GmbH
Martin Behaim Strasse 12
63263 Neu-Isenburg
Sibylle.Loibl@gbg.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).